

⑩ 日本国特許庁 (JP)  
 ⑫ 公表特許公報 (A)

⑪ 特許出願公表

平3-501737

⑬ 公表 平成3年(1991)4月18日

⑭ Int. Cl. 5	識別記号	序内整理番号	審査請求 未請求	⑮ 部門(区分) 3 (2)
A 61 K 47/34 9/00 9/02	B V D	7624-4C 7624-4C 7624-4C※	予備審査請求 未請求	

(全 11 頁)

⑭ 発明の名称 低温融解性の成形可能な医薬品賦形剤及びこれを用いた投与剤形

⑯ 特 願 平1-511063	⑯ 翻訳文提出日 平2(1990)6月14日
⑯ ⑯ 出 願 平1(1989)10月12日	⑯ 国際出願 PCT/US89/04533
	⑯ 国際公開番号 WO90/03776
	⑯ 国際公開日 平2(1990)4月19日

優先権主張 ⑯ 1988年10月14日 ⑯ 米国(US)⑯ 257,569  
 ⑯ 1988年10月31日 ⑯ 米国(US)⑯ 264,747

⑰ 発明者	スナイプス, ウォーレイス, シ ー。	アメリカ合衆国, ベンシルバニア, パイン グローブ ミルズ, デ ィープウッド ドライブ (番地なし)
⑯ 出願人	ゼタクロン, インコーポレイテ ツド	アメリカ合衆国, ベンシルバニア, ステート カレッジ, ノース サイエンス パーク ロード 100
⑰ 代理人	弁理士 志賀 富士弥 外1名	
⑯ 指定国	A T(広域特許), A U, B E(広域特許), C H(広域特許), D E(広域特許), F R(広域特許), G B(広域特 許), I T(広域特許), J P, K R, L U(広域特許), N L(広域特許), S E(広域特許)	

最終頁に続く

請求の範囲:

1. 低分子量ポリエチレンジリコール 75 - 90%  
 (M. P. およそ 37°C)  
 中高分子量ポリエチレンジリコール 0 - 4%  
 長鎖飽和カルボン酸 0 - 4%  
 ポリエチレンオキシド 0 - 4%  
 (MW100,000-5,000,000)  
 フロイドケイ酸 10 - 20%

を含有する低温融解性医薬品賦形剤。

2. 前記低分子量ポリエチレンジリコールがPEG1000である請求項第1項の組成物。

3. 前記中高分子量ポリエチレンジリコールがPEG8000である請求項第1項の組成物。

4. 前記長鎖飽和カルボン酸が鎖中に12乃至18の炭素原子を有する請求項第1項の組成物。

5. 前記長鎖カルボン酸がミリスチン酸である請求項第3項の組成物。

6. 前記ポリエチレンオキシドがおよそ5,000,000の分子量を有する請求項第1項の組成物。

7. 前記低分子量ポリエチレンジリコールがおよそ82.5重量%の比で存在する請求項第1項の組成物。

8. 前記低分子量ポリエチレンジリコールがPEG1000である請求項第7項の組成物。

9. 前記中高分子量PEGがおよそ0.5重量%の比で存在する請求項第1項の組成物。

10. 前記中高分子量PEGがPEG8000である請求項第9項の組成物。

11. 前記長鎖飽和カルボン酸がおよそ0.5重量%の比で存在する請求項第1項の組成物。

12. 前記長鎖カルボン酸が鎖中に12乃至18の炭素原子を有する請求項第11項の組成物。

13. 前記長鎖カルボン酸がミリスチン酸である請求項第12項の組成物。

14. 前記ポリエチレンオキシドがおよそ0.1重量%乃至およそ4重量%の比で存在する請求項第1項の組成物。

特表平3-501737(2)

15. 前記ポリエチレンオキシドがおよそ0.5重量%の比で存在する請求項第14項の組成物。

16. 前記ポリエチレンオキシドがおよそ5,000,000の分子量を有する請求項第1項の組成物。

17. 前記コロイドケイ酸がおよそ1.2重量%乃至1.8重量%の比で存在する請求項第16項の組成物。

18. 前記コロイドケイ酸がおよそ1.6重量%の比で存在する請求項第17項の組成物。

19. 低分子量ポリエチレングリコール 75-90%

(M.P. よよそ37°C)

中高分子量ポリエチレングリコール 0-4%

長鎖飽和カルボン酸 0-4%

ポリエチレンオキシド 0.1-4%

(MW100,000-5,000,000)

コロイドケイ酸 10-20%

を含有する基剤内に分散されて、頬粘膜を介した拡散による投与に好適な薬理活性化合物を有する、パッカル投与剤形のための組成物。

20. 前記低分子量ポリエチレングリコールがPEG1000で

7項の組成物。

29. 前記長鎖飽和カルボン酸がおよそ0.5重量%の比で存在する請求項第19項の組成物。

30. 前記長鎖飽和カルボン酸が鎮中に1.2乃至1.8の炭素原子を有する請求項第29項の組成物。

31. 前記長鎖カルボン酸がミリストン酸である請求項第30項の組成物。

32. 前記ポリエチレンオキシドがおよそ0.5重量%の比で存在する請求項第19項の組成物。

33. 前記ポリエチレンオキシドがおよそ5,000,000の分子量を有する請求項第32項の組成物。

34. 前記コロイドケイ酸がおよそ1.2重量%乃至1.8重量%の比で存在する請求項第33項の組成物。

35. 前記コロイドケイ酸がおよそ1.6重量%の比で存在する請求項第34項の組成物。

36. ポリエチレングリコール(MW1,000) 82.5%

ある請求項第19項の組成物。

21. 前記中高分子量ポリエチレングリコールがPEG8000である請求項第19項の組成物。

22. 前記長鎖飽和カルボン酸が鎮中に1.2乃至1.8の炭素原子を有する請求項第19項の組成物。

23. 前記長鎖カルボン酸がミリストン酸である請求項第21項の組成物。

24. 前記ポリエチレンオキシドがおよそ5,000,000の分子量を有する請求項第19項の組成物。

25. 前記低分子量ポリエチレングリコールがおよそ82.5重量%の比で存在する請求項第19項の組成物。

26. 前記低分子量ポリエチレングリコールがPEG1000である請求項第25項の組成物。

27. 前記中高分子量PEGがおよそ0.5重量%の比で存在する請求項第19項の組成物。

28. 前記中高分子量PEGがPEG8000である請求項第2

ポリエチレングリコール(MW8,000) 0.5%

ミリストン酸 0.5%

ポリエチレンオキシド 0.5%

コロイドケイ酸 16.0%

を含有する経粘膜投与剤形のための基剤組成物。

37. ポリエチレングリコール(MW1,000) 82.5%

ポリエチレングリコール(MW8,000) 0.5%

ミリストン酸 0.5%

ポリエチレンオキシド 0.5%

コロイドケイ酸 16.0%

を含有する基剤内に分散されて粘膜組織を介する拡散による投与に好適な薬理活性化合物を含有する経粘膜投与剤形のための組成物。

38. 前記薬理活性化合物がエストラジオールである請求項第19項の組成物。

39. 前記薬理活性化合物が合成エストロゲン及び合成プロゲスチンを含む群から選択される請求項第19項の組成物。

40. 前記薬理活性化合物がニコチンである請求項第19項の組成物。

41. 前記薬理活性化合物がプロクロルペラジンである請求項第

特表平3-501737(3)

・19項の組成物。

の組成物。

4 2 . 前記薬理活性化合物がビタミンB<sub>12</sub>である請求項第19項の組成物。

4 3 . 前記薬理活性化合物が酒石酸エルゴタミンである請求項第19項の組成物。

4 4 . 前記薬理活性化合物がスコボラミンである請求項第19項の組成物。

4 5 . 前記薬理活性化合物がニトログリセリンである請求項第19項の組成物。

4 6 . 前記薬理活性化合物がブレノフィンである請求項第19項の組成物。

4 7 . 前記薬理活性化合物がエビネフリンである請求項第19項の組成物。

4 8 . 前記薬理活性化合物がメチルテストステロンである請求項第19項の組成物。

4 9 . 前記薬理活性化合物がトリアゾラムである請求項第19項

(M. P. およそ37°C)

中高分子量ポリエチレングリコール 0 - 4%

長鎖飽和カルボン酸 0 - 4%

ポリエチレンオキシド 0.1 - 4%

(M.W100,000-5,000,000)

コロイドケイ酸 10 - 20%

を含有する基剤内に分散される薬理活性化合物を含有する投与剤形。

5 8 . 前記低分子量ポリエチレングリコールがPEG1000である請求項第57項の投与剤形。

5 9 . 前記中高分子量ポリエチレングリコールがPEG8000である請求項第57項の投与剤形。

6 0 . 前記長鎖飽和カルボン酸が鎖中に12乃至18の炭素原子を有する請求項第57項の投与剤形。

6 1 . 前記長鎖カルボン酸がミリスチン酸である請求項第60項の投与剤形。

6 2 . 前記ポリエチレンオキシドがおよそ5,000,000の分子量を有する請求項第57項の投与剤形。

6 3 . 前記低分子量ポリエチレングリコールがおよそ82.5重

5 0 . 前記薬理活性化合物がリドカインである請求項第19項の組成物。

5 1 . 前記薬理活性化合物がドロナビノールである請求項第19項の組成物。

5 2 . 前記薬理活性化合物がナビロンである請求項第19項の組成物。

5 3 . 前記薬理活性化合物がピロキシカムである請求項第19項の組成物。

5 4 . 前記薬理活性化合物が抗微生物剤である請求項第19項の組成物。

5 5 . 前記薬理活性化合物が抗生物質である請求項第19項の組成物。

5 6 . 前記薬理活性化合物が抗真菌剤である請求項第19項の組成物。

5 7 . 低分子量ポリエチレングリコール 75 - 90%

量%の比で存在する請求項第57項の投与剤形。

6 4 . 前記低分子量ポリエチレングリコールがPEG1000である請求項第63項の投与剤形。

6 5 . 前記中高分子量PEGがおよそ0.5重量%の比で存在する請求項第57項の投与剤形。

6 6 . 前記中高分子量PEGがPEG8000である請求項第63項の投与剤形。

6 7 . 前記長鎖飽和カルボン酸がおよそ0.5重量%の比で存在する請求項第57項の投与剤形。

6 8 . 前記長鎖カルボン酸が鎖中に12乃至18の炭素原子を有する請求項第67項の投与剤形。

6 9 . 前記長鎖カルボン酸がミリスチン酸である請求項68項の投与剤形。

7 0 . 前記ポリエチレンオキシドがおよそ0.5重量%の比で存在する請求項第57項の投与剤形。

7 1 . 前記ポリエチレンオキシドがおよそ5,000,000の

特表平3-501737(4)

分子量を有する請求項第70項の投与剤形。

72. 前記コロイドケイ酸がおよそ1.2重量%乃至1.8重量%の比で組じする請求項第57項の投与剤形。

73. 前記コロイドケイ酸がおよそ1.6重量%の比で存在する請求項第72項の投与剤形。

74. ポリエチレングリコール(MW1,000) 82.5%

ポリエチレングリコール(MW8,000) 0.5%

ミリスチン酸 0.5%

ポリエチレンオキシド 0.5%

コロイドケイ酸 16.0%

を含有する基剤内に分散されて粘膜組織を介した拡散による投与に好適な薬理活性化合物を含有する経粘膜投与剤形。

75. 前記投与剤形がパッカル投与剤形である請求項第74項の投与剤形。

76. 前記投与剤形が舌下投与剤形である請求項第74項の投与剤形。

77. 前記投与剤形が坐剤である請求項第74項の投与剤形。

86. 前記薬理活性化合物がニトログリセリンである請求項第74項の投与剤形。

87. 前記薬理活性化合物がブレノフィンである請求項第74項の投与剤形。

88. 前記薬理活性化合物がエビネフリンである請求項第74項の投与剤形。

89. 前記薬理活性化合物がメチルテストステロンである請求項第74項の投与剤形。

90. 前記薬理活性化合物がトリアゾラムである請求項第74項の投与剤形。

91. 前記薬理活性化合物がリドカインである請求項第74項の投与剤形。

92. 前記薬理活性化合物がドロナビノールである請求項第74項の投与剤形。

93. 前記薬理活性化合物がナビロンである請求項第74項の投与剤形。

78. 前記投与剤形がペッサリーである請求項第74項の投与剤形。

79. 前記薬理活性化合物がエストラジオールである請求項第74項の投与剤形。

80. 前記薬理活性化合物が合成エストロゲン及び合成プロゲスチンを含む群から選択される請求項第74項の投与剤形。

81. 前記薬理活性化合物がニコチンである請求項第74項の投与剤形。

82. 前記薬理活性化合物がプロクロルペラジンである請求項第74項の投与剤形。

83. 前記薬理活性化合物がビタミンB<sub>12</sub>である請求項第74項の投与剤形。

84. 前記薬理活性化合物が酒石酸エルゴタミンである請求項第74項の投与剤形。

85. 前記薬理活性化合物がスコボラミンである請求項第74項の投与剤形。

94. 前記薬理活性化合物がピロキシカムである請求項第74項の投与剤形。

## 明細書

低温融解性の成形可能な医薬品賦形剤  
及びこれを用いた投与剤形

## 発明の背景

## 発明の分野

本発明は、医薬品賦形剤に関し、より特徴的には、投与剤形として好適な成形可能な賦形剤に関する。また、本発明は薬剤の経粘膜投与に用いる剤形を提供するのに好適な賦形剤に関する。

## 従来技術の簡単な説明

医薬品化合物は、通常、投与量の測定に都合が良いように、製剤が容易で、形状、大きさ、溶解速度その他所望の物理的性質を有する剤形を得るために、他の成分を含む混合物の形態で投与されている。賦形剤として知られるこの化合物の非薬理活性成分は、しばしば特殊な剤形を形成するために化合物の大部分を占めことがある。特殊剤形を形成する際に、薬理活性剤は、至適な大きさ及び形状で、所望の単位投与量となるよう計算された比で賦形剤と混合される。例えば、薬剤は混合物を圧縮することにより、至適な大きさで薬物の一投与量を含有する錠剤となるような比の錠剤成形用の混合物を内包できる。同様に、局所適用軟膏剤の場合、軟膏ベースと混合される活性成分の比は、治療部位に有効量の薬剤を送達するのに至適量の軟膏剤を適用できるように選択される。薬物の投与量の測定手段を提供することに加え、賦形剤はまた、薬物の内包及び治療部位

より低速度で薬剤を供給する。このような患者はまた、頬腔内の、しばしば頬と歯肉の間に、患者の予想以上に長期間異物が残存する不快感に耐えなければならない。

舌下投与においては、投与剤形は、舌近傍に配置され、そこで唾液中に溶解して薬物を経粘膜吸収するために放出される。本投与形態の欠点は、多くの場合において、剤形から放出される薬物の著明量が、舌下粘膜に吸収されるだけの時間接觸残存せずに、絶え間無い唾液の分泌により胃腸管へと洗い流されてしまうことがある。このように、舌下薬剤は経粘膜及び胃腸経路の双方の投与形態とする傾向がある。

また、その他の薬剤投与法は、粘膜を介した送達に依存する。例えば、直腸坐剤及び膣坐剤あるいはペッサリーが経粘膜吸収により循環血に薬物を送達するのに使用できる。投与剤形の物理的性質は、粘膜組織との接觸程度と、その結果としての薬剤吸収の有効性を決定する。

投与剤形が影響するその他の投与形態としては、軟膏内の薬剤局所投与がある。抗微生物剤、抗生物質、抗炎症剤及びにさび治療に使用されるような皮膚用薬物は本方法で投与される。正確な投与量の決定は、薬物が軟膏として投与されているため困難で、従って、薬物は通常十分に多数回投与できる量を含有するチューブあるいはびんの形で供給され、患者はどの程度の量を適用するか判断せねばならない。臨界量を投与したある適用例では、この適用量が少なすぎると結果的に効果がなくなり、多すぎると結果的に望ましくない経皮あるいは経粘膜吸収による副作用が起こっている。目あるいは

への放出のための基剤を提供する。こうして、小腸カプセルは胃腸管内に存在する間に薬剤を徐放させることができ、あるいは経皮基剤は基剤を経由して拡散することにより皮膚表面に薬剤を連続的に供給できる。

こうして、薬物送達の形態及びその部位に応じた適切な賦形剤の適用は、循環血内の薬物を所望レベルにし、あるいは、所望組織への薬剤の有効投与を保証するに重要である。

賦形剤の選択が重要な特殊な薬物送達形態は、経粘膜投与であり、特に口腔粘膜を介する投与である。

医薬品化合物を口腔粘膜を介して投与することは、患者の循環血に直接有効投与量を供給する効果的な手段であることが判明している。経粘膜投与経路により、薬理活性化合物が胃腸管内で吸収される前に破壊される可能性が回避でき、また、吸収後肝臓内で初回通過により失活化する危険性を無くすことができる。投与剤形は口腔内での経粘膜吸収に依存し、一般にパッカルあるいは舌下型が用いられている。典型的なパッカル投与形態は、薬物を頬腔内の歯肉と頬の間に配置するもので、薬物はこの場所で患者の唾液中に溶解し、口腔粘膜の毛細血管床に極めて接近した頬腔内に放出される。次いで、薬理活性化合物は、粘膜組織を介して拡散されて毛細血管床の血液中に入り、循環血を介して全身に分布する。薬剤が体内に供給される速度は、他の種々の因子のうち、口内でのパッカル投与剤形の溶解度に依存する。特に、しばしば高齢者や、唾液流量を減少させる傾向のある薬剤を服用している患者に見られるような唾液流量の少ない患者においては、投与剤形はゆっくり溶解し、所望の速度

脳等の部位では均一な軟膏剤の適用は困難である。

従って、所望の最大限の経粘膜吸収を保証する、治療部位と密接に接觸可能で、単位投与剤形に成形可能で、流通時に取り扱われる温度条件下でその形態が保持されるような医薬品賦形剤が必要とされている。特に、口内で、知覚できる形態が迅速に崩壊あるいは消失するような、また、それにより、患者の唾液流量とは無関係に迅速かつ快適に薬剤が頬腔内で放出されるようなパッカル投与剤形の需要がある。

## 発明の概要

本発明は、薬理活性成分を含有するための水溶性基剤組成物であり、体温で十分に軟化して容易に流動可能な物質となるが、薬物が通常の市販用の流通及び販売の過程で取り扱われる温度下で、その形態を保持するような単位投与剤形に成形可能な本発明の医薬品賦形剤によって、解決される。本発明の経粘膜の実施例は、薬剤を経粘膜投与するための、投与剤形の迅速な崩壊をもたらす。本発明の医薬品賦形剤は低温融解性の成形可能な、全パーセンテージが重量パーセントである以下の組成を有している：

低分子量ポリエチレンギリコール	7.5 - 9.0 %
(融点 約37°C*)	
中高分子量ポリニチレンギリコール	0 - 4 %
長鎖飽和カルボン酸	0 - 4 %
ポリエチレンオキシド	0 - 4 %
(分子量 100,000-5,000,000)	

従って、本発明の目的は、医薬品賦形剤を提供することにある。本発明のさらなる目的は、経粘膜投与剤形のための基剤を提供することにある。

本発明のさらなる目的は、パッカル投与剤形のための基剤を提供することにある。

本発明のさらなる目的は、迅速に拡散されるパッカル投与剤形を提供することにある。

本発明のさらなる目的は、体温で頬腔内で迅速に拡散されるパッカル投与剤形を提供することにある。

本発明のさらなる目的は、体温で頬腔内で迅速に拡散されるが、保存中の温度上昇下でその形状を保持するパッカル投与剤形を提供することにある。

本発明のさらなる目的は、局所投与剤形のための軟膏ベースを提供することにある。

本発明のその他の目的は、以下の本発明の説明から明らかとなる。

#### 発明の詳細な説明及び好適な実施例

投与剤形が接した粘膜組織から拡散し、密接した組織全体にわたって広がって迅速な薬剤吸収効果をもたらす経粘膜投与剤形が、薬剤の迅速な投与を実現するに望ましいことが判明している。パッカル投与剤形の場合は、頬腔内で迅速に拡散して口粘膜の比較的広い領域をカバーする流量を得られる投与剤形が望ましい。従来のパッカル投与剤形は唾液中に溶解することにより拡散されている。溶解

で均一に拡散させるのが困難な、目あるいは脣等へ塗布される軟膏剤においては、軟膏が体温で有効に融解し、治療組織全体に拡散することが望ましい。

本発明の投与剤形の主成分は、融点が体温に近い約37°Cであるポリエチレン glycole (PEG) である。分子量 (MW) およそ1000前後のポリエチレン glycole がおよそ37°Cの融点を有していることが見いだされている。正確な融点は、以下により詳しく論じられているように、他の分子量を有するPEGを少量混合することによって調整できる。PEG基剤を大量に含有する投与剤形を投与部位、例えば、口、皮膚、目、脣あるいは直腸と接触させた時、剤形は急速にその融点まで暖められて、融解し崩壊し、近傍の組織に薬剤を拡散させる。パッカル投与剤形の場合、投与剤形は頬腔内で急速に融けて崩壊し、口粘膜の比較的広い領域に接触するように薬剤を移送する。典型的な投与剤形では、その75乃至90重量%は分子量約1000のPEGである。PEG1000の量はおよそ82.5%とするのがより望ましい。

しかしながら、比較的低温の37°Cで融解する投与剤形は、温度が37°C以上になる可能性のある船舶での輸送中及び貯蔵中に融解し軟化し、望ましからぬ変形を起こす危険性がある。この問題は、本発明の組成物を安定させるのに有効なコロイドケイ酸を内包する投与剤形によれば、投与剤形が37°C以上の温度にさらされた時にその形状を維持できるため、克服できる。コロイドケイ酸は、溶融PEG内に拡散する際に、立体的に安定なゲルを形成する。このゲルは成分の融点以上で透明であるが、適切な容器に個別に充填

#### 特表平3-501737(6)

工程にはある程度時間がかかり、また、患者の中には、特に高齢者は、投与剤形を十分迅速に溶解するだけの唾液を分泌できない患者がいる。溶解は、投与剤形の表面から、投与剤形がその一般的な初期形状を保持している間、進行しつづける。また、頬腔内の投与剤形の不溶部分の存在は、数例の患者を悩ましている。

本発明の賦形剤を用いたパッカル投与剤形は、体温で軟化あるいは融解して口粘膜の広い領域にわたって拡散できる軟ゲルを供給することにより、口内で迅速に拡散するように形成されている。また、投与剤形の成分は、大部分が水溶性であるため、可能な限り投与剤形の基剤は唾液に溶解する。口内に配置した際に、投与剤形が融解あるいは著しく軟化するため、基剤の口粘膜と接触し得る表面領域もまた増大し、これによって、投与剤形の薬理活性成分の口粘膜からの吸収を助ける。さらに、投与剤形が殆ど同時に融解するため、知覚できる異物が頬腔内に存在することにより数例の患者が感じていた不快感が無くなる。

同様の考案が薬物の舌下投与に用いるための本発明の投与剤形にも適用される。唾液流によって医薬品化合物が食道に運ばれ経粘膜投与ができないくなるのを最小限に止めるためには、投与剤形を迅速に拡散させ粘膜と密接に接触させることが望ましい。薬物の直腸及び膣内投与においてもまた、迅速に崩壊し、迅速な吸収を促進するために比較的広い領域にわたって粘膜と薬物が接触できるような投与剤形が望ましい。

抗微生物剤等の薬剤の局所投与においては、軟膏ベースが軟化されて容易に拡散することが望ましい。さらに、巧妙な取り扱いによっ

される際の通常の取り扱いでは、その形状を維持し変形に対して抵抗する。ゲルが成分の融点以下に冷却される際は、このゲルは再び硬化し、一般に不透明になる。本目的を達成するために、コロイドケイ酸の量をおよそ10重量%乃至およそ20重量%とするが、およそ12重量%乃至およそ18重量%とするのがより望ましく、その至適量は組成物のおよそ16重量%とする。

本発明の低分子量のPEGとコロイドケイ酸のみを含有する組成物は、使用上の取り扱いに際し十分に安定で、特に坐剤等の、型成形によって製造され、流通販売され、使用直前に型を除去するような投与剤形に適用される。しかしながら、剤形が、内部で移動可能で、容器あるいは他の投与剤形と容器内で接触可能な型に充填されるため、少量の、およそ100,000乃至およそ5,000,000ダルトンの範囲の分子量を有するポリエチレンオキシド (PEO) を添加することによって賦形剤の硬度を上げることが望ましい。高分子量のポリエチレンオキシドは、成形された剤形の強度を上げ、破碎性を低減する。また、これは、剤形の被射出成形能を改善する。このPEO成分はおよそ0.1重量%乃至4重量%内包させるのが望ましい。好適には、分子量およそ5,000,000を有するPEOがおよそ0.5重量%の比で存在することが望ましい。

その他の成分を本発明の組成物に添加して特性を出すようにする。

低分子量PEGの融点を正確に調整するために、高分子量PEGは少量の割合で含まれていても良い。分子量3350乃至8000の範囲のPEGはこの目的としてふさわしい。より高分子量のPEGもまた好適であるが、食品医薬品局の医薬品としての使用承認の

### 特表平3-501737(7)

必要性がある。PEG 8000は高分子量PEGとして適当である。その比は0乃至4重量%内で可変である。典型的には、融点を調整するために、およそ0.5重量%のPEG 8000を含有しているのが望ましい。

剤形の吸湿性を低減するために、少量の長鎖カルボン酸の存在が望ましい。カルボン酸は、1.2乃至1.8の炭素原子からなる炭素鎖を有しても良く、直鎖飽和脂肪族カルボン酸がより望ましい。ミリスチン酸が、長鎖カルボン酸として好適である。長鎖カルボン酸の比は0乃至4重量%の範囲で可変である。長鎖カルボン酸の適量はおよそ0.5重量%である。

本発明の基剤の至適組成物は、以下の成分を含有しており、ここでパーセンテージは重量パーセンテージである：

ポリエチレングリコール (MW 1,000)	82.5%
ポリエチレングリコール (MW 8,000)	0.5%
ミリスチン酸	0.5%
ポリエチレンオキシド	0.5%
コロイドケイ酸	16.0%

本発明の賦形剤を用いて坐剤を製造する際、坐剤を使い捨ての型で成形し、型に入れたままの状態で流通させる時には、坐剤が型内で動かないため、基剤内にPEOを内包させる必要はない。しかしながら、慣習的に、例えば坐剤に薬剤を内包する際に、プラスチック型に移して坐剤を型及びそれが梱包されている容器、例えばホイ

0)と2gのミリスチン酸を添加した。この混合物をおよそ5分間攪拌した。次いで、2gのポリエチレンオキシド (MW 5,000,000)をゆっくり添加し、およそ4.5分間混合して溶解した。次に64gのコロイドケイ酸を添加し、この混合物を滑らかで均一になるまで混合した。このようにして調製した基剤を薄層に分散させ、室温にて固化した。硬化した基剤の一部を顆粒化し、射出成形機に導入した。本工程により、卵型を延ばした形状のプラセボバッカル綫が調製された。

#### 実験例 2.

本例は、本発明のバッカル剤形の調製を示している。

メチルテストステロン含有バッカル綫を実験例1と同様の手法にて調製した。射出成形された各バッカル綫の組成は以下のとおりである：

成分	量 (mg)
ポリエチレングリコール (MW 1,000)	31.25
ポリエチレングリコール (MW 8,000)	0.25
ミリスチン酸	0.25
ポリエチレンオキシド	0.25
メチルテストステロン	10.0
コロイドケイ酸	8.0

#### 実験例 3.

ルポーチから外して流通させても良い。このような例では、PEOを賦形剤に添加して前述のように強度を付加することが望ましい。

本発明の賦形剤に内包される薬理活性成分は、投与目的及び部位に依存して可変である。局所適用には、活性成分は抗生物質、抗微生物剤、ナイスチレン、ミコナゾール等の抗真菌剤、フルチコステロイド等の抗炎症剤、あるいはレチノール酸等の角質溶解剤でも良い。本発明の賦形剤を経粘膜投与剤形として用いる時は、経粘膜、特に頬粘膜吸収による投与に適当な従来の薬理活性化合物ならどんなものでも包含できる。このような薬剤としては、エストラジオール、合成エストロゲン及びプロゲスチン、ニコチン、プロクロルペラジン、ビタミンB<sub>12</sub>、酒石酸エルゴチミン、スコボラミン、ニトログリセリン、ブブレノフィン、エビネフリン、メチルテストステロン、トリアゾラム、リドカイン、ドロナビノール、ナビロン、カルシトニン、ビロキシカム等が挙げられる。

本発明を、本発明の実施を示す目的で記載され、添付された請求の範囲によってのみ限定される本発明の範囲においていかなる限定も意味するものでない以下の実験例によってより詳細に説明する。

#### 実験例 1.

本例は、比較実験に用いるための本発明のプラセボバッカル投与剤形の調製を示すものである。

プラセボバッカル綫を以下の手法にて調製した。全量330gのポリエチレングリコール (MW 1,000)を融解し、およそ75°Cに維持した。これに2gのポリエチレングリコール (MW 8,000)

本例は、本発明のバッカル剤形の溶解速度を市販のバッカル綫と比較するものである。

実験例2のメチルテストステロンバッカル綫を、同量の薬物を含有する市販のメチルテストステロンバッカル綫と比較した。試験は、頬腔内の各バッカル綫の消失の速さを測定して行った。6名の男子健常人の口の片側の下前頬腔に実験例2のメチルテストステロンバッカル綫を配置し、従来の市販のメチルテストステロンバッカル綫を口の反対側の対応位置に配置した。これらの綫剤は、下唇の内側の歯列の外側に配置した。経過時間ごとに下唇を前方に引き出し、モニターが頬腔を検視してバッカル綫の消失を調べた。本手法により、各健常人における各バッカル綫の溶解時間を評価した。結果を表1に示す。

表 1

被験者	消失時間 (分)	
	従来の市販バッカル綫	実験例2のバッカル綫
1	> 60	12
2	45	6
3	45	3
4	33	6
5	> 60	8
6	> 60	9
平均	> 50.5	6.5

これらのデータは、実験例2のメチルテストステロンバッカル綫の方が従来の市販メチルテストステロンバッカル綫よりも速く消失することを示している。加えて、実験例1のプラセボバッカル綫と他の実験室で開発された従来のプラセボバッカル綫を比較したところ、実験例1のプラセボバッカル綫の方が従来の開発綫よりも速く消失した。これらの試験結果をまとめると、本発明のバッカル綫は従来のバッカル綫に比べて頸腔内からの消失が迅速であると結論される。

#### 実験例 4.

本例は、エストラジオールを活性成分として含有する本発明のバッカル綫の調製を示すものである。

エストラジオール含有バッカル綫を実験例1と同様の手法にて調製した。各々の卵型バッカル綫は1.0 mm、5.0 mm、10.0 mmのサイズを有し、重量5.4 mgで、0.2 mgのエストラジオールを含有していた。基剤調製の際、薬物はコロイドケイ酸を添加する直前に添加した。以下に、その組成を成分添加の順に示す：

成分	重量%
ポリエチレングリコール(MW1000)	82.13
ポリエチレングリコール(MW8000)	0.50
ミリスチン酸	0.50
ポリエチレンオキシド(MW5,000,000)	0.50
17-ペーク-エストラジオール U.S.P	0.37

よって、エストラジオールが迅速に有効に循環血内に吸収されることを示している。

#### 実験例 6.

本例は、ニコチンを活性成分として含有するバッカル綫の調製を示すものである。

禁煙プログラムに用いるニコチン含有バッカル綫を以下の手法にて調製した。全量8.2 gのポリエチレングリコール(MW1000)を融解し、7.5°Cに維持した。これに0.5 gのポリエチレングリコール(MW8000)、0.5 gのミリスチン酸、1.0 gのクエン酸及び0.5 gのポリエチレンオキシド(MW5,000,000)を添加した。混合物は、完全に溶解した後、60°Cまで冷却した。次に、1.0 gのニコチンを2.0 gのコロイドケイ酸に混入し、さらに他の成分とゆっくり混合した。最後に、12.5 gのコロイドケイ酸を添加し、融解組成物が滑らかで均一になるまで混合を続けた。この基剤を冷却し、顆粒化し、0.5 mgのニコチンを含有する5.0 mgの単位剤形を射出成形した。

#### 実験例 7.

本例は、本発明のバッカル綫を用いたニコチン投与を示すものである。

喫煙者、非喫煙者を含む6名の男女の健常人の頸腔内に、実験例6のバッカル綫を配置した。2乃至5分以内に、喫煙時に見られるような程度の頭痛、頻脈、末梢端の刺痛感等と同様の生理作用が各

#### 実験例 5.

本例は、本発明のバッカル綫を用いた血液レベルの治療の迅速な達成を示すものである。

実験例4のエストラジオールバッカル綫を用いて生体内利用率を試験した。閉経後の6名の女性の健常人が試験に協力した。各健常人の頸腔内に、エストラジオールバッカル綫をゼロ時間において配置した。適当な経過時間ごとに血液サンプルを採取し、次いでこれらの血清エストラジオール濃度の分析を行った。表2に各6例における、最大エストラジオールレベル(T<sub>max</sub>)及び最大エストラジオール濃度(C<sub>max</sub>)到達までの経過時間を示す。

表 2

被験者	T <sub>max</sub> (時)	C <sub>max</sub> (pg/ml)
1	0.5	1180
2	0.75	884
3	0.5	1248
4	1.0	925
5	1.0	817
6	0.5	829
平均	0.71	980

これらの結果は、本発明のエストラジオールバッカル綫の投与に

々報告された。これらの結果は、本発明のニコチンバッカル綫の投与によって、ニコチンが迅速に吸収されることを示している。

#### 実験例 8.

本例は、コロイドケイ酸成分を含有しない比較バッカル綫の調製を示すものである。

コロイドケイ酸を含有しないプラセボバッカル綫を実験例1と同様の手法にて調製した。綫剤の組成は以下のとおりである：

成分	重量%
ポリエチレングリコール(MW1000)	98.5
ポリエチレングリコール(MW8000)	0.5
ミリスチン酸	0.5
ポリエチレンオキシド(MW5,000,000)	0.5

#### 実験例 9.

本例は、本発明のバッカル綫の温度上昇下での形状維持能を示すものである。

実験例8の射出成形プラセボ綫を実験例1のものと以下の手法により比較した。同一サイズで同一形状の実験例8の綫剤と実験例1の綫剤を平板な表面上に配置し、この試料を40°Cのインキュベーター内に配置した。数分内で、コロイドケイ酸を欠く実験例8の綫剤は融解し、面上に広がり、原型を全く失った。しかしながら、実験例1の綫剤は、40°Cで視覚的には透明になったが、原型を留

どめ、重力下で変形しなかった。射出成形機のエジェクタピンによつて形成されたような微細構造は、40°Cにおいて、綫剤が軟ゲルになり容易につぶれる状態になつても保持された。実験例1の綫剤は室温に冷却した際に、再度硬化し、高溫にさらされなかつた綫剤と実質的に同様なものになつた。これらの実験を、加熱時間をより長くして、より高溫で繰り返した。ある実験においては、実験例1の綫剤は45°Cで48時間、原形を維持した。これらの結果は、溶融状態でパッカル綫がその形状を維持するためには、コロイドケイ酸が不可欠な成分であることを証明している。この特性により、パッカル綫は個別にプリスター充填でき、また輸送、貯蔵時に直面する好ましくない温度影響下で、その一体性を維持できる。

#### 実験例 1.0.

本例は、本発明の好適実施例のうち、ポリエチレンオキシド成分を付加されていないパッカル綫の調製を示すものである。

ポリエチレンオキシドを含有しないラセボパッカル綫を実験例1と同様の手法にて調製した。基剤の組成は以下のとおりである：

成分	重量%
ポリエチレングリコール(MW1000)	83.0
ポリエチレングリコール(MW8000)	0.5
ミリスチン酸	0.5
コロイドケイ酸	16.00

#### 実験例 1.1.

本例は、本発明の好適実施例による、ポリエチレンオキシド内包の利点を示すものである。

実験例1の射出成形ラセボ綫を実験例1のものと、溶融状態におけるその形状維持能について比較した。実験例1の綫剤は40°Cあるいは45°Cで、実験例1と同様にその形状を維持できなかつたが、その差異は、コロイドケイ酸を欠いたもの(実験例8の綫剤)程は大きくなかった。これらの結果は、実験例9の結果と併せ、ポリエチレンオキシドとコロイドケイ酸の双方が、溶融状態で至適形状を維持するに極めて重要であることを示している。

#### 実験例 1.2.

本例は、本発明のパッカル綫のミリスチン酸成分を含有しないパッカル綫の調製を示すものである。

ミリスチン酸を欠くラセボパッカル綫を実験例1と同様の手法にて調製した。綫剤の組成は以下のとおりである：

成分	重量%
ポリエチレングリコール(MW1000)	83.0
ポリエチレングリコール(MW8000)	0.5
ポリエチレンオキシド(MW5,000,000)	0.50
コロイドケイ酸	16.00

#### 実験例 1.3.

本例は、本発明の投与剤形の吸湿性をミリスチン酸を欠いたものと比較するものである。

実験例1の射出成形ラセボ綫を、以下の手法にて実験例1のものと比較した。実験例1の綫剤と実験例1の綫剤を慎重に計量し、相対湿度既知のチャンバ内に配置した。適当な時間経過後、試料を一旦取り出し、計量して水分の取り込みを測定した。それぞれ相対湿度4.2%、7.9%で測定したこれらのデータを表3及び表4に示す。

表 3

相対湿度4.2%における水分取り込み

時間(時)	重量増加(%)	
	実験例1の綫剤	実験例1.3の綫剤
0.5	0.43	0.59
1	0.76	0.88
2	0.88	1.51
3	1.17	1.53
4	1.38	2.07
2.4	2.14	2.48

表 4

相対湿度7.9%における水分取り込み

時間(時)	重量増加(%)	
	実験例1の綫剤	実験例1.3の綫剤

0.5	0.82	1.37
1	1.41	2.19
2	2.34	3.79
3	3.28	4.91
4	4.10	6.27
2.4	17.52	19.32

これらの結果は、本発明のミリスチン酸含有パッカル綫の組成によって、吸湿性の低い製品が得られることを示している。この特性は、本発明のパッカル綫の製造及び充填において重要である。

#### 実験例 1.4.

本例は、分子量8,000のポリエチレングリコールを含有するパッカル綫と含有しないパッカル綫の調製を示している。

ポリエチレングリコール(MW8,000)を欠いたラセボパッカル基剤と、2%のポリエチレングリコール(MW8,000)を含有するものを実験例1の基剤調製に用いたのと同様の手法にて調製した。これら二基剤の組成は以下のとおりである：

成分	% (重量)	
	基剤A	基剤B
ポリエチレングリコール(MW1000)	83	81
ポリニチレングリコール(MW8000)	0	2
ミリスチン酸	0.5	0.5

ポリエチレンオキシド(MW5,000,000)	0.5	0.5
コロイドケイ酸	1.6	1.6

## 実験例 1.5.

本例は、実験例 1.4 で調製した組成物の融点を比較したものである。

実験例 1.4 の基剤と実験例 1 の基剤の融点を決定した。結果を表 5 に示す。

表 5

基 剂	P E G (MW8,000)	融解範囲	
		(パーセント)	(° C)
実験例 1.4 A	0	35.5 - 36.0	
実験例 1	0.5	36.0 - 36.5	
実験例 1.4 B	2.0	38.5 - 39.0	

これらの結果は、少量のポリエレングリコール (MW8,000) を、体温範囲でのパッカル基剤の融点を調整するのに使用できることを示している。

## 実験例 1.6.

本例は、本発明の賦形剤を用いた坐剤の調製を示すものである。

実験例 1 の一般的手法によって調製された組成物の組成は以下のとおりである：

成 分	重量%
ポリエレングリコール(MW1000)	84.9957
ミリスチン酸	1.00
桂カルシトニン	0.0043
水	0.25
コロイドケイ酸	13.75

桂カルシトニンは、PEG とミリスチン酸の溶融混合物に水溶液として添加した。

さて、本発明を詳細に説明してきたが、本発明の趣旨あるいは本質的な特性の範囲内でのその他の特殊な形状や変形は可能である。従って、上記した実施例は総ての点から限定上のものでなく説明上のものであり、前述の説明によるよりは、むしろ添付された請求の範囲により示された本発明の範囲内に、請求の範囲と均等な総ての変形を包含するものである。

国際調査報告		
International Application No. PCT/US89/04533		
<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (Several classification symbols, indicate with a checkmark)		
According to International Patent Classification (IPC) or to other National Classification and IPC I.P.C. : A61K U.S. : C11 U.S. C1 : 424/78		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Maximum Documentation Searched :		
Classification System : Classification Sources		
US 424/78, 408,435		
Documentation Searched other than Maximum Documentation (in the Externatinal Search Report such Documents are included in the Fields Searched)		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category I : Citation of Document, I, with indication, where appropriate, of the relevant passages. II : Relevancy Claim No. II		
Y US, 4,629,621 (Snipes) 16 December 1986, See the entire document. 1-94		
Y CA: 105:232339g, 1986, Volume 105, Page 355 See the entire document. 1-94		
Y CA: 84:111675c, 1986, Volume 84, Page 408 See the entire document. 1-94		
Y CA: 105:139537R, 1986, Volume 105, Page 362 See the entire document. 1-94		
Y CA: 108:26957r, 1988, Volume 108, Page 331 See the entire document. 1-94		
Y CA: 81:216820u, 1979, Volume 91 Page 341 See the entire document. 1-94		
Y CA: 98:132233m, 1983, Volume 98, Page 366 See the entire document. 1-94		
Y CA: 89:117690d, 1978, Volume 89, Page 529 See the entire document. 1-94		
<small>* Special consciousness of cited documents. #            "A" document defining the scope of the art in which is not considered to be of particular relevance.            "T" document defining the scope of the international search or examination, but not defining the scope of the claims.            "D" document defining the scope of the claims or patent or publication, which is not cited as prior art, but which is cited as relevant to the international search or examination.            "P" document defining the scope of the claims or patent or publication, which is cited as prior art in an oral disclosure, oral exhibition or other means.            "O" document defining the scope of the international filing date but later than the priority date claimed.            "G" document member of the same patent family</small>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search : Date of Mailing of the International Search Report 24 December 1989 22.12.1989		
International Search Authority : Signature of Authorized Officer J. RYAN I.R.A./U.S.		

第1頁の続き

②Int. Cl. 5	識別記号	序内整理番号
A 61 K		
9/06	B	7624-4C
9/20	U	7624-4C
31/135		7252-4C
31/16		7252-4C
31/21		7252-4C
31/35		7475-4C
31/46		7252-4C
31/485		7252-4C
31/54		7252-4C
31/55		7252-4C
31/565		7252-4C
31/68		7431-4C
45/08		9051-4C